Über Zwischenfälle bei der Insulinschock-Behandlung

HEINZ ROOS

Aus der Landes-Heil- und Pflegeanstalt in Göttingen
Direktor: Prof. Dr. Ewald

Über Zwischenfälle bei der Insulinschockbehandlung

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt
am 20. September 1939
von

Heinz Roos
aus Schwetzingen

Dekan: Professor Dr. Stich.

Berichterstatter: Professor Dr. Ewald.

Tag der mündlichen Prüfung:

27. September 1939.

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Druck „Igo" Olmütz

Die Insulinschockbehandlung der Schizophrenie birgt eine Reihe von Gefahren in sich. Von der schwerwiegendsten, dem prolongierten Schock, der trotz Zuckergabe nicht zum Erwachen führt, soll im folgenden die Rede sein.

Die Sterblichkeit an der hiesigen Anstalt liegt bei dem vorliegenden Material bei etwa 2,5 $^0/_0$. Bei einem Teil der Todesfälle handelte es sich um Kreislaufversagen bezw. interkurrente Erkrankungen. Ein anderer Teil der tödlich verlaufenden Schocks zeigt jedoch ein ganz typisches Bild, wie es schon von verschiedenen Seiten beschrieben worden ist. Der Verlauf ist dabei meistens so, daß die Patienten nach einer bisher ohne Schaden überstandenen größeren Anzahl von Schocks in irgendeinem, von unbekannten Faktoren abhängigen Stadium der Behandlung völlig unerwartet nicht mehr mit den üblichen Methoden geweckt werden können. Es sind bereits verschiedene Untersuchungen darüber angestellt worden, auf welche Faktoren diese unerwartet eintretende, nicht erwünschte Insulinwirkung zurückzuführen ist. Grundsätzlich stehen dabei zwei Möglichkeiten zur Debatte. Die vermutete Schädigung am Hirnstamm, wo die therapeutische Wirkung wahrscheinlich ansetzt, kann, falls es zu einer dem Mechanismus nach gleichartigen, aber nur tiefergehenden Auswirkung am Hirnstamm kommt, zu einem Zustand führen, der eine irreversible Schädigung in sich birgt. Ob es sich dabei, wie überhaupt bei der ganzen Schockwirkung, um eine Einwirkung des Insulins selbst oder der durch das Insulin hervorgerufenen Hypoglykämie handelt, bleibt dahingestellt. Die bekannten Mittel, die Hypoglykämie auf einem anderen Wege als durch Insulin hervorzurufen, wiez . B. das Synthalin, sind zu gefährlich und in ihrer Wirkungsweise noch nicht genügend erforscht, um für eine experimentelle Lösung dieser Frage herangezogen zu werden. So ist man auf die klinischen Tatbestände angewiesen.

Unsere eigenen Untersuchungen haben die bekannte Tatsache bestätigt, daß beim Insolinschock die Blutzuckerwerte auf jeden Fall unter 30 mgr $^{0}/_{0}$ sinken. Da die Eigenreduktion des von Blutzucker freien Serums selbst schon über 15 liegt, eignet sich der Blutzuckerspiegel wenig für die Bestimmung der Schocktiefe.

Die Zwischenfälle erlauben, um das vorweg zu nehmen, mit ihren typischen und immer wiederkehrenden Erscheinungsformen, einen Rückschluß auch auf den Angriffspunkt des Insulins bezw. der Hypoglykämie. Als sicherstes und erstes Zeichen für drohende oder beginnende Zwischenfälle hat sich bei uns mit absoluter Gesetzmäßigkeit die Steigerung der Körpertemperatur erwiesen. Es handelt sich dabei um Temperaturen, wie wir es in einem Falle beobachten konnten, bis zu 41,5°. Im allgemeinen steigt die Temperatur, wenn ein Zwischenfall sich anbahnt, sprunghaft auf über 39°. Der sich anbahnende Zwischenfall kann, wenn er zur Nichterweckbarkeit geführt hat, in verschiedenen Stadien des Schocks stehen bleiben. Mit anderen Worten: ein nicht erwachender Kranker kann etwa von der fünften Stunde ab, von welcher Grenze ab wir im allgemeinen den Zwischenfall rechneten, im Stadium des tiefsten Schocks, das heißt mit vollständiger Areflexie oder in jedem anderen Stadium, etwa dem des deutlichen Babinski oder des Erlöschens der Pupillenreaktion stehen bleiben.

Wir haben, um der Natur der irreversiblen Störung näher zu kommen, eine systematische Reihenuntersuchung an einer Patientin durchgeführt. Es handelte sich dabei um eine 32 Jahre alte Kranke, die bereits zum zweiten Mal eine Kur durchmachte, nachdem bei der ersten Kur eine Vollremission eingetreten war. Die Patientin bot ein kataton erregtes Zustandsbild. Die normale Schockdosis bei dieser Kranken betrug 220 Einheiten. Wir führten regelmäßig die Zickzackmethode (Braunmühl) durch, das heißt nach einigen Tagen (3-4) der regulären Schockdosis legten wir eine Zacke mit der halben oder

Dritteldosis ein, die in den meisten Fällen ebenfalls einen echten, tiefen Schock herbeiführte. Beim 19. Schock erwachte die Patientin nach der gewöhnlichen Zuckerzuführung nicht. Die von diesem Zeitpunkt an stündlich durchgeführte Blutzuckerbestimmung ergab im Laufe der nächsten 24 Stunden Werte zwischen 70 und 100. Auch auf Suprarenin reagierte die Patientin nicht. Drei Stunden nach der vergeblichen Fütterung trat eine Temperaturerhöhung auf 38,9° ein. Die stündlich gemessenen Temperaturen schwankten auffallend zwischen 36,2° und 38,9°. Sogar viertelstündlich durchgeführte Messungen ergaben Differenzen bis zu 0,8°. Es wurden am ersten Tage, um den Zuckerspiegel der Norm entsprechend zu erhalten, im ganzen 55 ccm einer 50%igen Traubenzuckerlösung intravenös gegeben. In der siebenten Stunde nach dem Nichterwachen trat eine starke tonische Starre der gesamten linken Körperhälfte auf, die gelegentlich von myoklonisch anmutenden Zuckungen unterbrochen wurde. Die rechte Hälfte war fast atonisch, die Reflexe nahezu erloschen. Es bestand ein deutlicher Babinski an beiden Füßen. Da Ausfall stärkere Schädigung als Reizung bedeutet und die Patientin Rechtshänderin war, legte dieser Befund zunächst die stärkere Ansprechbarkeit der linken Hirnhälfte nahe. Dem widersprach jedoch der weitere Verlauf: am dritten Tage wechselte diese anhaltende tonische Starre der linken Körperhälfte auf die rechte Seite und machte einer atonischen Erschlaffung links Platz. Der Blutzucker hielt sich am zweiten Tage bei Werten um 110 mgr%. Hier sei bemerkt, daß wir die Blutzuckerbestimmung nach der Methode Crecelius-Seifert durchführten und uns der dieser Methode anhaftenden Mängel und Ungenauigkeiten bewußt waren. Sie hat sich jedoch zur laufenden Schnellkontrolle des Blutzuckers als genügend zuverlässig erwiesen. An diesem zweiten Tage wurden noch einmal 20 ccm Traubenzucker gegeben. Die Temperatur zeigte ebenfalls wieder ein wechselndes Verhalten und bewegte sich zwischen 36,7° und 37,8°. Die laufende

Blutdruckkontrolle ergab Schwankungen zwischen 90 und 140 mm Hg systolischen Druck. Am dritten Tage trat die Berührungsempfindlichkeit in Form des Schmerzreflexes wieder auf. An diesem Tage wurden, abgesehen von Herzmitteln, keinerlei Medikamente verabreicht. Nachmittags wurde eine Fütterung mit Milch und Traubenzucker durchgeführt. Die zur Entlastung vorgenommene Lumbalpunktion (30 ccm) brachte jedoch keinerlei Änderung des Zustandsbildes. Der Liquordruck war erhöht, die Nonne'sche Reaktion in Spuren positiv, die Eiweißwerte nicht verändert, die Fällungsreaktionen normal. Der Liquorzucker entsprach mit 58 mgr$^0/_0$ einem normalen Wert. Gegen Abend des dritten Tages trat wiederum innerhalb einer Viertelstunde eine sprunghafte Erhöhung der Temperatur auf 38,5^0 auf, um, wieder innerhalb einer Viertelstunde, gegen Morgen des nächsten Tages auf 36,3^0 zu sinken. Daß es sich dabei nicht um abendliche Temperaturerhöhungen im üblichen Sinne handelte, konnte man daraus ersehen, daß gegen Mittag des vierten Tages und in der übernächsten Nacht erneut plötzliche Anstiege bis 39,8^0 auftraten.

Am vierten Tage bewegte sich der Blutzucker in normalen Grenzen zwischen 90 und 130 mgr$^0/_0$. Wir haben uns aus diesem Grunde auch nicht veranlaßt gesehen, weiter Zucker zu spritzen, was ohne laufende Blutzuckeruntersuchung wohl geschehen wäre.

Am fünften Tage stieg der Blutzucker ohne weitere Zuckerzufuhr auf 220, um gegen Nachmittag Werte über 350 mgr$^0/_0$ anzunehmen, die mit unserer Methode überhaupt nicht mehr faßbar waren. Da auf jeden Fall diese abnorm hohen Zuckerwerte von sich aus auf das Zustandsbild einen nachteiligen Einfluß ausüben mußten, bekämpften wir dieses Symptom der zentralen Regulationsstörung, so paradox es erscheinen mag, mit Insulin. Wir gaben mittags 10 Einheiten, nachmittags wegen der weiteren Steigerung des Blutzuckers 20 und abends nochmals 20 Einheiten Insulin. Nach der letzten Injektion

stieg der Zucker zunächst noch weiter, nahm aber im Laufe der Nacht wieder ab. Gleichzeitig mit dieser unerwarteten Steigerung des Blutzuckerspiegels trat ein Absinken der Temperatur, wiederum in einem großen Sprung, bis auf 35,8^0 ein. Der Blutdruck sank ebenfalls ab.

Dieses gleichzeitige, erstmalige Ansteigen des Blutzuckers auf derart hohe und das Absinken der Temperatur auf so abnorm tiefe Werte legt den Gedanken nahe, daß es sich um einen irgendwie gekoppelten Vorgang handelt. Man darf vielleicht annehmen, daß es sich um ein gleichzeitiges Versagen der dicht beieinander gelegenen regulatorischen Zentren für Blutzucker und Temperatur handelt. Weiter wird man annehmen dürfen, daß hier ein langsam sich steigernder Vorgang Platz griff, etwa derart, wie er in der Reihenfolge: normaler Schock, Zwischenfall und zuletzt abnormes regulatorisches Versagen gegeben ist. Daß eine periphere Störung, etwa ein fehlerhafter Glykogen-An- und Abbau in der Leber verantwortlich wäre, ist schon deshalb nicht anzunehmen, weil der Zustand auf Adrenalin in keiner Weise reagierte.

Der Kreislauf war zu diesem Zeitpunkt zwar noch durchaus gut. Wir sahen uns aber trotzdem veranlaßt, ihn vorbeugend mit Strophantin zu stützen. Daß wir nicht zum Kardiazol in größeren Mengen griffen, hat seinen Grund darin, daß wir bei früheren Fällen mit größeren Kardiazolmengen keinen Erfolg gesehen hatten und auch eine Steigerung der Krampfbereitschaft vermeiden wollten. Am sechsten Tage begann die Atmung flacher zu werden. Die Abstände zwischen den einzelnen Atemzügen wurden größer und betrugen bis zu zehn Sekunden. Während der Phase des erhöhten Blutzuckers trat dagegen ein anderes Zeichen des diabetischen Komas, nämlich die auffallende Weichheit und Eindrückbarkeit der Augapfelgegend in Erscheinung, die sich bemerkenswerter Weise mit dem Absinken des Blutzuckers wieder auf normale Konsistenz zurückbildete, obwohl der Zustand inzwischen terminales Gepräge angenommen hatte. An

diesem sechsten Tage hielt sich der Blutzucker wieder auf normalen Werten. Die Atmung dagegen wurde zusehends schlechter, und zwar in der Form, daß die Atemexkursionen kleiner wurden und der Zwischenraum zwischen den einzelnen Atemzügen sich vergrößerte. Die Temperatur zeigte wieder einen Sprung auf 38,4°. Am siebenten Tage erfolgte unter den Zeichen des noch immer arbeitenden Kreislaufs und der versagenden Atmung der exitus letalis.

Von Bedeutung erscheint nun noch folgendes: Am sechsten Tage nahmen wir aus diagnostischen Gründen nochmals eine Lumbalpunktion vor. Der Liquorzuckerspiegel betrug dabei 153 mgr%. Bevor uns dieses Ergebnis bekannt wurde, versuchten wir mit einer Injektion von 70 mgr Traubenzucker in die Zisterne einer eventl. Störung durch Dysfunktion der Blutliquorschranke entgegen zu treten. Eine Schädigung war nicht mehr zu befürchten, da das Bild bereits terminales Gepräge angenommen hatte. Eine sofort post mortem vorgenommene nochmalige Liquorentnahme ergab jedoch einen Liquorzuckerwert von nur 145 mgr%. Aus diesem Verhalten des Liquorzuckers, der vorher auch den großen Schwankungen des Blutzuckers parallel ging, läßt sich eine Störung der Blut-Liquorschranke für Zucker als Ursache der Schockzwischenfälle jedenfalls nicht ableiten.

Das Bemerkenswerte an diesem Fall bleibt die bisher noch nicht beobachtete spontane, das heißt ohne Zuckerzufuhr erfolgte Steigerung des Blutzuckers von anfangs subnormalen Werten bis auf plötzlich exorbitant hohe Werte.

Für die Theorie der Wirkungsweise des Insulinschocks sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden. Sakel vermutete eine Blockade der Zellen gegen Erregungsstoffe, Küppers spricht von einer unspezifischen Reiztherapie mit rascherer Stofferneuerung der Gehirnzellen, Ewald von einer systematischen Irritation der vegetativen Zentren. Wenn man beim Schockzwischenfall der oben beschriebenen

Art eine ähnliche, jedoch weitergehende Einwirkung auf das Gehirn als beim „normalen" Schock erblickt, so würde der beschriebene Verlauf am meisten für die letzte Annahme sprechen.

Solche Beobachtungen über Zwischenfälle wird man am ehesten anstellen können an Anstalten, die aus richtigen therapeutischen Erwägungen heraus den Schock möglichst tief und ausgiebig gestalten. Es hat sich dies nun einmal als erfolgversprechendstes Verfahren bewährt. Als Kriterium für den tiefen Schock gilt bei uns die völlig erloschene Sensibilität. Nach unseren Erfahrungen ist die Reihenfolge der von uns regelmäßig geprüften drei Phänomene: Babinski, Pupillenstarre und erloschene Sensibilität immer so, daß zuerst der Babinski auftritt, dann im Durchschnitt etwa eine Stunde später die Sensibilität erlischt. Das Aufhören der Pupillenreaktion fällt meist in die Zwischenzeiten. Dabei ist zu beachten, daß der Babinski im tiefen Schock wieder verschwindet und nur sehr flüchtig auftreten und dann übersehen werden kann. Das absolute Erlöschen der Sensibilität leistet daher als Kriterium am meisten. Sie wird mit Hilfe eines kräftigen Stiches in die Nasenschleimhaut geprüft, wobei der Kranke reaktionslos bleiben muß.

Wie schlagartig ein einzelner wirklich tiefer Schock zur Remission zu führen vermag, zeigt die folgende Beobachtung:

Eine Patientin war an einer im Kindbett aufgetretenen akuten schizophrenen Psychose erkrankt. Sie machte vier tiefe reguläre Schocks durch. Am Nachmittag des vierten Schocktages trat eine plötzliche Temperatursteigerung bis 41,5° (!) auf. Bis zu dieser Stunde war keinerlei Änderung im Zustandsbild eingetreten, das durch Unruhe, Angst, Ratlosigkeit, Halluzinationen, Uneinsichtigkeit gekennzeichnet war. Während der Temperatursteigerung setzte schlagartig innerhalb einer Stunde eine völlige Aufrichtung der Persönlichkeit ein. Die Kranke wurde vollständig frei und krankheitseinsichtig und war in keiner Weise mehr psychotisch. Eine Genesung war eingetreten

und hielt bis heute (vier Monate) an. Diese Temperatursteigerung darf zweifellos als Ausdruck einer besonders tiefgreifenden Wirkung des Insulins angesehen werden, wie ja überhaupt mehr oder minder lebhafte Temperatursteigerungen während der Insulinbehandlung ein häufiges Geschehnis sind. Es wäre jedoch abwegig zu vermuten, daß die Remission durch die Temperaturwirkung an sich herbeigeführt wurde, denn noch niemals hat eine Malaria - oder Pyriferkur einen schizophrenen Schub überzeugend zur Abheilung gebracht, noch viel weniger ein einzelner Temperaturstieg. Es liegt vielmehr so, daß der zentrale Angriff des Insulins dermaßen tiefgreifend wirke, daß „die Irritation der vegetativen Mechanismen des zentralen Höhlengraus so tiefgreifend war, daß diese wieder in normaler Folge zu arbeiten begannen" (Ewald) und gleichzeitig die Temperatur Ausdruck der Irritation wurde.

Es kann aber auch das Umgekehrte eintreten. Die Insulinwirkung kann so tief eingreifen, daß es zu einer dauernden Schädigung der zentralen Mechanismen, vielleicht auch zu Schädigungen des Hirnmantels kommt. Wir sahen solches in vier Fällen. In zwei Fällen handelte es sich dabei um Patientinnen, von denen die eine vier, die andere sieben Tage im tiefen Koma lag; beide konnten wieder zum Bewußtsein zurückgebracht werden. Die beiden anderen Kranken hatten eine sehr große Zahl (70) zum Teil sehr tiefer Schocks durchgemacht. Sie boten am Ende der Behandlung die gleiche psychische Veränderung wie die beiden erstgenannten. Bei allen vier Kranken - es handelte sich um halluzinatorisch erregte Zustandsbilder - wurde wohl eine Glättung und Abstumpfung der psychischen Alteration erreicht, wie sie bei den meisten „normalen" Insulinschockremissionen zur Beobachtung kommt. Aber die Abstumpfung der vorher erregten und, soweit die Psychose eine Intelligenzbeurteilung zuließ, auch intelligenten Kranken ging so weit, daß sie in verschiedener Ausprägung das Bild einer stumpfen Demenz boten.

Bei der einen Patientin war das stumpf - dement - euphorische Bild so kraß ausgeprägt, daß es geradezu pseudoparalytisch anmutete. Es waren und sind auch heute noch Sprachstörungen bei ihr vorhanden, wie sie sonst nur bei Endzuständen der Paralyse beobachtet werden. Die Kranke vermochte Testworte, auch einfachster Art, nicht mehr nachzusprechen, ohne dabei schwer zu stolpern.

Diese Beobachtung legt den Gedanken nahe, daß über die erwünschte therapeutische Wirkung des Insulins hinausgehende Störungen organisch anmutender Art gesetzt werden können.

Zusammenfassung.

1. Der Insulinzwischenfall kommt zustande durch eine gleichartige, nur tiefergehende Wirkung des Insulins wie der gewöhnliche Insulinschock. Ein Angriffspunkt bei unseren Zwischenfällen und damit auch ein Angriffspunkt des Insulinschocks liegt im Hirnstamm bezw. im verlängerten Mark.

2. Die konsequent durchgeführte Zickzackmethode schützt nicht vor Zwischenfällen, wenn die Behandlung mit der notwendigen Intensität durchgeführt wird.

3. Laufende Blutzuckerkontrolle bei allen Zwischenfällen ist erforderlich.

4. Die Störung bei den Zwischenfällen liegt nicht in einer Veränderung der Blut-Liquorschranke für Zucker.

5. Durch zu tiefe oder zu häufige Insulinschocks kann eine organische Schädigung gesetzt werden.

Literaturverzeichnis.

Bumke: Lehrbuch der Geisteskrankheiten (4. Auflage, 1936).

Sakel: Neue Behandlungsmethoden der Schizophrenie (1935).

Braunmühl: Die Insulinschockbehandlung der Schizophrenie (1938).

Ewald: Die neue Insulinschockbehandlung der Schizophrenie (Medizinische Welt 1937, Nr. 26).

Plattner: Klinische Erfahrungen mit der Insulinschockbehandlung (Allg. Zt. f. Psych., 111. Bd., 1939).

Küppers: Die Insulin- und Kardiazolbehandlung der Schizophrenie (Allg. Zt. f. Psych., Nr. 107, 1938).

Müller: Die Insulin- und Kardiazolbehandlung in der Psychiatrie (Fortschritte d. Neur. u. Psych., Nr. 8, 1939).

Geller: Über den Wert der neuen Behandlungsmethode der Schizophrenie (Allg. Zt. f. Psych., Bd. 111, 1939).

Ewald: Zur Theorie der Schizophrenie und Insulinschockbehandlung (Allg. Zt. f. Psych., 110. Bd. 1939).

Jahn: Körperliche Umstellungen durch die Insulin- und Kardiazolbehandlung und ihre Bedeutung für die Prognose der Schizophrenie (Allg. Zt. f. Psych., 107. Bd. 1938).

Dussik: Zur Schizophreniebehandlung (Allg. Zt. f. Psych., 107, Bd. 1938).

Für die freundliche Überlassung des Themas und für die Unterstützung während der Ausführung der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht,

HERRN PROFESSOR DR. EWALD

meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 29. Dezember 1913 wurde ich als Sohn des Oberingenieurs Otto Roos und seiner Ehefrau Anna geb. Landes in Schwetzingen (Baden) geboren.

Ich besuchte die Volksschulen in Schwetzingen und Velten bei Berlin, die Realschule in Velten, Bad Tölz, die Oberrealschulen in München und Bielefeld, wo ich Ostern 1932 die Reifeprüfung bestand. Das vorklinische Studium erledigte ich in Heidelberg und in München. Nach der ärztlichen Vorprüfung 1934 in Heidelberg folgten die klinischen Semester in Bonn, Heidelberg und Göttingen, wo ich im September 1938 die ärztliche Staatsprüfung bestand.

Den Militärdienst leistete ich von Februar bis August 1936 als Flugzeugführer in Dortmund und Paderborn.

Während des praktischen Jahres war ich vom 1. November 1938 bis zum 30. Juni 1939 an der Landes-Heil- und Pflegeanstalt in Göttingen und vom 1. Juli 1939 bis 31. August 1939 in Wien tätig.